

Fülöp Ferenc – Forró Enikő – Kiss Loránd – Szakonyi Zsolt
– Szatmári István – Ötvös Sándor

■ Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet

Kutatások az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán a Gyógyszerkémiai Intézet létrejöttékor az egyetem I. számú Vegytani Intézetéből vált ki 1947-ben Gyógyszerészi Vegytani Intézet néven, Kőszegi Dénes professzor vezetésével. Az I. sz. Vegytani Intézet megbízott vezetője 1935 és 1940 között Szent-Györgyi Albert professzor volt, aki egyidejűleg az Orvosi Vegytani Intézet igazgatói teendőit is ellátta. Az 1937-ben orvosi Nobel-díjat elnyert nagy elődre, Szent-Györgyi Albertre az Intézet oktatói, kutatói büszkeséggel tekintenek.

Kőszegi Dénes, majd utódja, Vinkler Elemér gyógyszer-analitikai kutatásokat folytatott. A szerves és gyógyszerkémiai kutatások Bernáth Gábor professzor vezetésével 1979-ben kezdődtek. Bernáth professzor tanszékvezetése alatt az Intézet kutatómunkáját igen magas szintre emelte elsősorban a telített heterociklusok terüle-

tén. Az Intézetben az évek során hárman szereztek akadémiai doktori fokozatot (Szabó János, 1989, Stájer Géza, 1989 és Fülöp Ferenc, 1990). Ez idő alatt az Intézet a gyógyszerkutatás komoly fellegrárává vált, publikációs tevékenysége kiemelkedő lett.

A Gyógyszerkémiai Intézet vezetését 1998-ban vette át Fülöp Ferenc. Az adott kutatási profilt fokozatosan alakította át. Az Intézet kutatási stratégiájának kialakítása kulcskérdés volt. A Gyógyszerkémiai Intézet természetszerűleg gyógyszerkutatással kell, hogy foglalkozzék, tehát a gyógyszerkutatási profil megteremtése, folyamatos fejlesztése az egész Intézet számára kiemelt és egységesen kezelendő feladat. Ugyanakkor az itt elért eredmények publikálása gyakorta nem, vagy csak jelentős késéssel lehetséges. Ezért a kapcsolódó alapkutatások legalább ilyen fontosak, hisz a publikációk minősége, száma alapján ítélik meg az Intézet és a kutatók pályáza-

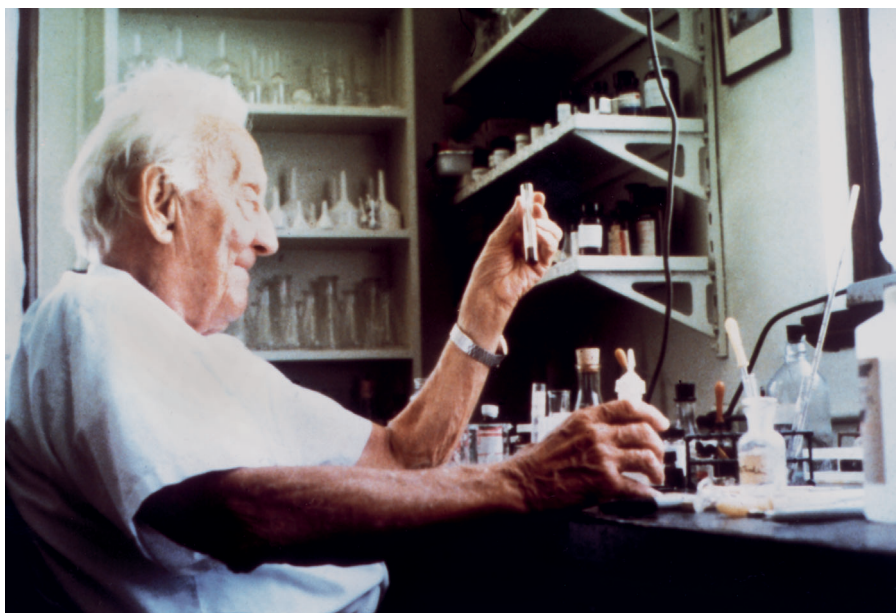
it. A stratégia fontos része volt tehát, hogy olyan, a gyógyszerkutatással kapcsolatos alapkutatási tevékenységeket is folytassunk, melyek föltétlen érdeklődésre tartanak számot, az eredményeket színvonalas nemzetközi szintű folyóiratokban publikálhatjuk. Ennek az iránynak a kialakítása azért is fontos, mert a PhD-képzésben részt vevő hallgatók eredményeit folyamatosan, lehetőleg rövid időintervallumban publikálni kell.

Ezen alapkutatások kétféle irányultságúak voltak: egyrészt új, modern technikákat honosítottunk meg, másrészt a szerves szintetikus kémiában olyan vegyületek szintézise irányába törekedtünk elmozdulni, melyek sokféleképpen továbbalkíthatók, több királis centrumot tartalmaznak stb. A modellvegyületek elsősorban ciklusos β -aminosavak voltak, melyek közül kiemelkedő jelentőségű a természetben is előforduló, kiváló gombaellenes hatású cisz-pentacin. A tématerület folyamatosan bővült és terebélyesedett [1–5].

Stratégiának része volt, hogy széles körű kooperációt folytattunk hazai és külföldi kollégákkal. Ezek a kooperációk szinergikus hatásúnak bizonyultak, jelentősen kiegészítették/kiegészítik kutatási tevékenységünket. A külföldi kutatókkal való együttműködések gyakorta adtak lehetőséget a PhD-hallgatók, fiatal posztdoktorok külföldi egyetemeken való kutatására is. A kutatómunkákhoz a kiváló és ambíciózus munkatársak mellett szükség volt nagyszámú tehetséges és tanulni vágyó PhD-hallgató munkájára is. A megfelelő műszeres háttér biztosítása szintén elengedhetetlen, erre folyamatos pályázásokkal sikerült az anyagiakat is biztosítani.

Az egyes témákhoz folyamatosan hazai és külföldi ipari együttműködések is kapcsolódtak. Ezek eredményei legtöbb esetben gyógyszerkutatási irányultságú szaba-

Szent-Györgyi Albert (1893–1986)





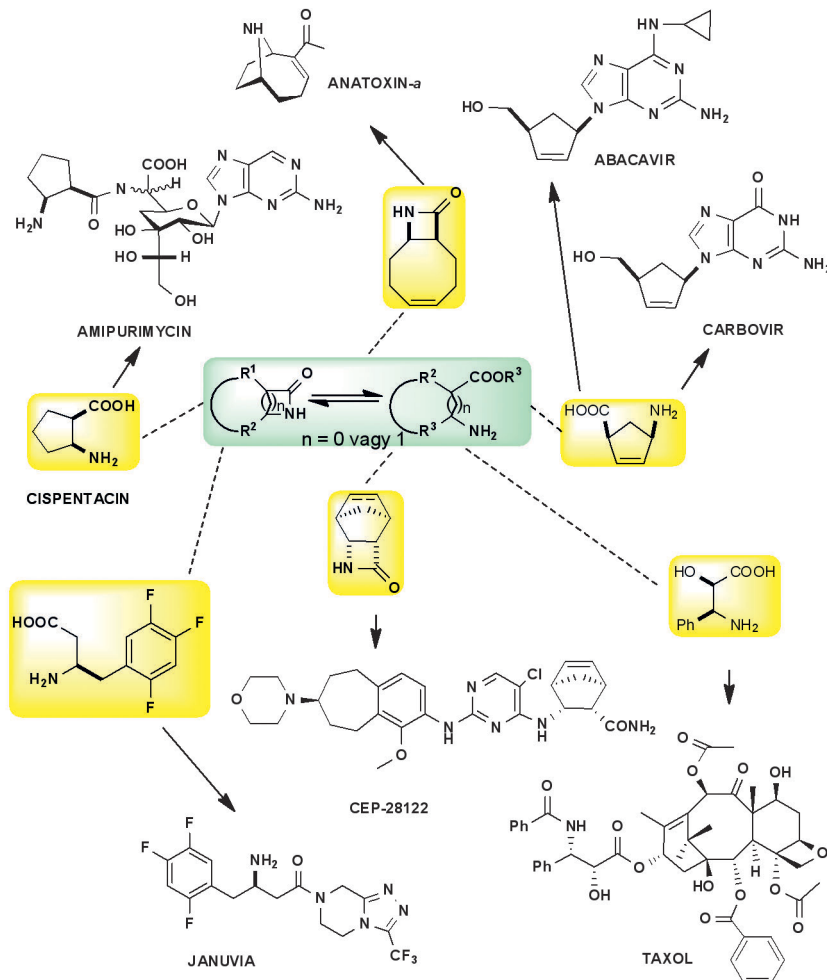
dalmi bejelentésekben testesültek meg [6–12]. Ugyanakkor az Intézet innovatív kutatómunkáját jelzik a metodikai tartalmú szabadalmak is [13–16].

Az érdekes kémia mellett minden területen folyamatosan törekedtünk/törekedünk a bioaktív vegyületek, természetes anyagok szintézisére is. A legfontosabbnak ítélt tématerületek (enzimkémia, aminosavak szelektív funkcionálizálása, terpénkémia, heterociklusos kémia, áramlások kémia) rövid bemutatása szemlélteti az Intézet sokszínű kutatómunkáját. (A foldamerek kémiájáról egy későbbi lapszámban jelenik meg írás Martinek Tamás tollából.) Az eredeti közlemények mellett a főbb területekről kiemelkedően elismert helyeken jelentettünk meg összefoglaló közleményeket is [1–5].

Enzimkatalizált reakciók

Az enantiomertiszta természetes anyagok szintézisére irányuló törekvéseknek, valamint a korszerű gyógyszerkutatói és gyógyszerbevezetési elveknek (enantiomertiszta farmakonok előállítása) megfelelően, az Enzimes laboratóriumban farmakológiai vagy kémiai szempontból jelentős enantiomerek enzimikus előállításán dolgozunk. Egyik fő célkitűzésünk hatékony, egyszerű direkt és indirekt enzimikus módszerek fejlesztése és méretnövelése enantiomertiszta értékes β - és γ -laktámok és β - és γ -aminosavak szintézisére (1. ábra), a megfelelő laktámok szerves közegű enantio szelektív ($E > 200$) gyűrűnyitásban vagy karbociklusos *cis*- és *transz*-aminoészterek enantioszelektív hidrolízisén keresztül [17].

A célnak megfelelően, számos enzim katalizált kinetikus (a termékek elméleti max. 50%-os termeléssel képződhetnek) és szekvenciális kinetikus rezolválást dolgoztunk ki, például előállítottuk a ciszpentacint [(1*R*,2*S*)-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav, $ee \geq 98\%$, gombaellenes aktivitás] és 8 új analóg és homológ származékát. Kidolgoztunk egy új enzimikus eljárást mind aktivált, mind pedig szabad *NH* funkciót tartalmazó γ -laktámok enantioszelektív hidrolízisére, és segítségével preparatív mennyiségben (> 10 g) állítottuk elő többek között az *Abacavir* és *Carbovir* (antivirális hatású gyógyszerek) szintézisének kulcsintermedierjét [(1*S*,4*R*)-4-aminociklopent-2-én-1-karbonsav, $ee \geq 96\%$]. Kidolgoztuk az első enzimikus utat a 2-es típusú diabétesz kezelésére alkalmazott *Januvia* intermedier (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluor-fenil)butánsav ($ee \geq 96\%$) szintézisére. A reakciókat általában szerves oldó-



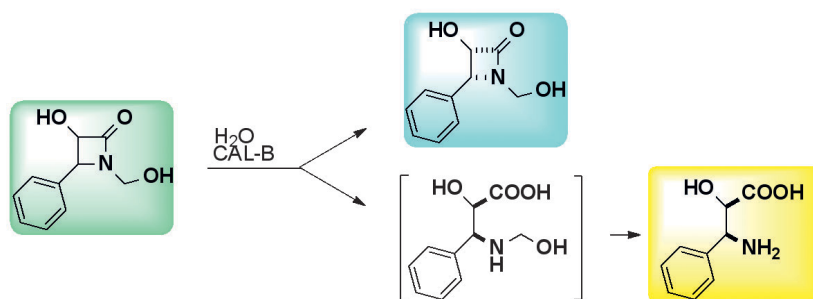
1. ábra. Biológiailag aktív β - és γ -laktámok és β - és γ -aminosavak szintézise

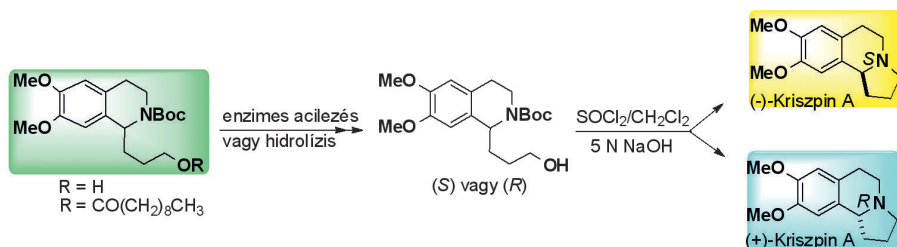
szemben végeztük, de optimalizáltunk rezolválást szuperkritikus, illetve oldószermentes közegben is. Utóbbi zöld módszert sikeresen alkalmaztuk a ciszpentacint és különböző enantiomer származékainak szintézisére. Ezen módszerek kiemelendő előnye, hogy a termék enantiomerek; laktám és aminosav, illetve aminoészter és aminosav egyszerű szerves-vizes extrakcióval szétválaszthatók. Új típusú szekvenciális kinetikus rezolválást [18], majd a közelmúltban egy kétlépéses enzim katalizált stratégiát [19] dolgoztunk ki, többek között a dagados megbetegedések kezelésére használt *Taxol* oldallánc kulcsintermedierje, a (2*R*,3*S*)-3-fenilizoserin ($ee > 98\%$) előállításá-

ra. Utóbbi eljárás különlegessége, hogy az aktiváló hidroximetil-csoport a laktám enzimikus gyűrűnyitásával egy időben távozik, *in situ* lebomlik és eredményezi a kívánt aminosavat (2. ábra).

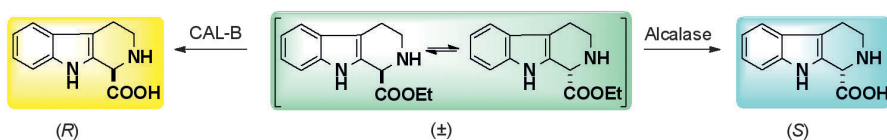
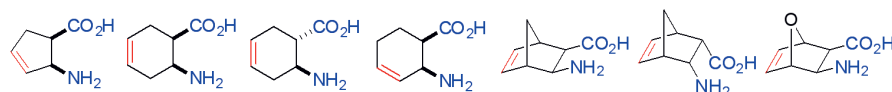
Új enzimikus eljárásokat fejlesztettünk ki mind a primer vagy szekunder *OH* aszimmetrikus acilezésén, mind pedig a belőlük előállított észterek enantioszelektív hidrolízisén keresztül. Így például formális totálszintézist dolgoztunk ki a nikotinos acetilkolin receptorra sztereospecifikus agonista *Anatoxin-a* enantiomerek szintézisére, a 9-(hidroximetil)-9-aza-bicclo[6.2.0]dek-4-én-10-on lipáz katalizált aszimmetrikus acilezésén keresztül. Megvalósítottuk

2. ábra. A *Taxol*-oldallánc kulcsintermedierjének enzimikus szintézise





3. ábra. A Kriszpin A enantiomerek enzimikus totálszintézise

4. ábra. Az etil-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-1-karboxilát enzim katalizált, irányított dinamikus kinetikus rezolválása5. ábra. Néhány telítetlen aliciklusos β -aminosav

a daganatellenes Kriszpin A enantiomerek ($ee > 95\%$) totálszintézisét, a kihívást jelentő, királis centrumtól 4 atomnyi távolságra lévő reakciócentrum enantioszelektív átalakításain keresztül (3. ábra) [20]. Eljárást dolgoztunk ki és alkalmaztunk a daganatellenes kalikotomin és homológ homokalikotomin vagy új β -karbolin-vázás enantiomerek előállítására, primer OH enantioszelektív acilezésén keresztül [21]. Egyaránt végeztünk reakciókat szakaszos és folyamatos áramú üzemmódban.

Míg a gyógyszerkutatás kezdeti fázisában alapkövetelmény egy farmakológiai hatással rendelkező királis molekula összes lehetséges sztereoizomerjeinek előállítása (pl. a racemát enzim katalizált kinetikus rezolválásával) és külön-külön történő vizsgálata, a későbbiekben a hatásos enantiomer célirányos előállítása a cél. Irányított dinamikus kinetikus rezolválási stratégiákat (a termék elméleti max. 100%-os termeléssel képződhet) dolgoztunk ki farmakológiai szempontból értékes, enantiomertiszta tetrahydroizokinolin- és β -karbolin-vázás aminosavak előállítására (általában $ee > 96\%$, termelés $> 90\%$), a megfelelő aminoészterek hidrolízisén keresztül (4. ábra) [22]. Kiemelendő, sikeres dinamikus kinetikus rezolválásokat hajtottunk végre a racém kiindulási hidrokloridsókból mind szerves oldószerben, mind pedig pufferben.

Az enzimikus reakciók előrehaladásának követésére, valamint a termékek enantiomerfeleslegének (ee) és az enzimikus reak-

ciókra jellemző enantioszelektivitási érték (E) meghatározására folyadék- vagy gázkromatográfiai technikát használunk. Mivel a fentiekben említett enzimikus munkánk egyik terméke legtöbb esetben aminosav, az enzimikus reakciók követésére és az aminosavak enantiomerfeleslegének a meghatározására új – általunk dupla derivatizálásnak elnevezett – gázkromatográfiai módszert (karboxilcsoport-észterezés és ezt követő N -acilezés) dolgoztunk ki karbociklusos *cisz*- és *transz*-, valamint aciklusos β - és γ -aminosavak enantioszeparálására [23].

Funkcionalizált ciklusos β -aminosavszármazékok

Értekes farmakológiai hatásuknak köszönhetően a funkcionalizált ciklusos aminosavak és származékaik szintézisére egyre nagyobb figyelem irányult az elmúlt két évtizedben. Számos farmakológiai hatással rendelkező ciklusos aminosavszármazék β -aminosav módosított analógjainak szintéziséről és vizsgálatáról is beszámoltak. Így például az antivirális hatású *oseltamivir* (*Tamiflu*), illetve *zanamivir* (*Relenza*) analógjai mellett számos β -aminosav módosított származéka ismert. A multifunkcionalizált ciklusos aminosavszármazékok (*oseltamivir*, *zanamivir*, *peramivir*, *laninamivir stb.*), valamint ezek analógjainak biológiai jelentőségét is figyelembe véve céljaink közt szerepelt regio- és sztereoselektív, valamint sztereokontrollált szin-

tetikus eljárások kidolgozása funkcionalizált ciklusos β -aminosavszármazékok szintézisére. A funkcionalizálási eljárásokat a telítetlen ciklusos β -aminosavak (5. ábra) C=C kötésének regio- és sztereoselektív, valamint sztereokontrollált átalakításaival valósítottuk meg, amelyek során több sztereogén centrumot is tartalmazó ciklusos származékokat állítottunk elő.

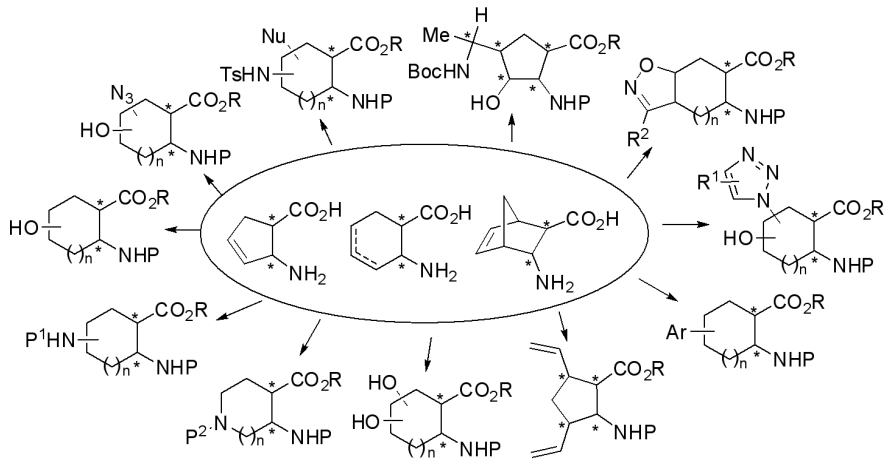
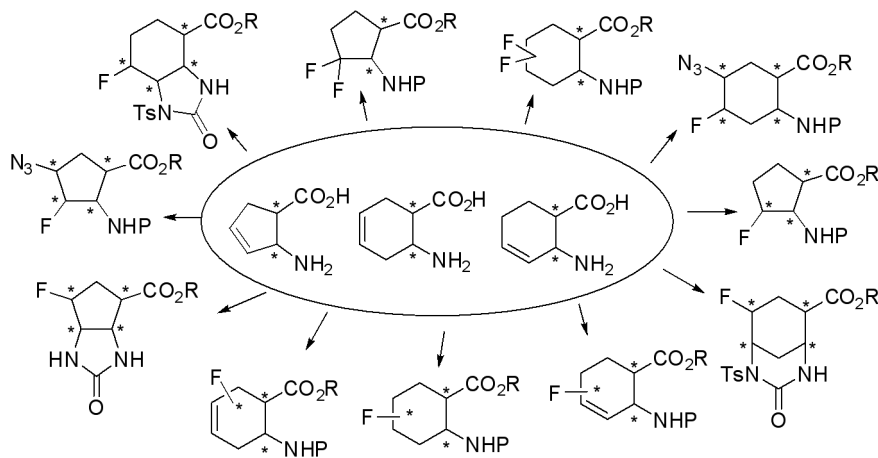
Különböző szelektív funkcionalizálási technikák alkalmazásával funkciócsoportokban gazdag, ciklusos β -aminosavszármazékok szintéziséit valósítottuk meg racém és enantiomertiszta formában. A fenti technikákat fluorozott β -aminosavszármazékok, valamint természetes vegyületek szintézisére is kiterjesztettük.

Az egyik megközelítés alapján ciklusos β -aminosavak szelektív funkcionalizálása a gyűrű C=C kötésének sztereoselektív epoxidálásával végezhető el, a transzformációk szelektivitása szterikus, illetve hidrogénkötéses tényezőkkel magyarázható, amelyek eredményeképpen ortogonálisan védett cikloalkánvázás diaminokarbonsavszármazékokat, hidroxilezett hattanagú β -aminosavakat, valamint 1,2,3-triazol-szubsztituált ciszpentacinszármazékokat szintetizáltunk.

A cikloalkánvázás β -aminosavakból a regio- és sztereoselektív jódlaktonizáción, valamint jódoxazinon-képzésen alapuló stratégiával hidroxilezett β -aminosavszármazékok nagyszámú regio- és sztereoizomerjét állítottuk elő.

Difunkcionalizált ciszpentacinszármazékok sztereokontrollált szintézisei a norbornénvázás β -aminosavak oxidatív gyűrűnyitásával is megvalósíthatók. Ezen β -aminoészterek oxidatív gyűrűnyitásával képződő diformil-aminosavszármazékokat különböző foszforánokkal reagáltatva olefinkötést tartalmazó funkcionalizált ciszpentacinszármazékokhoz jutottunk. N -Heterociklusos β -aminosavszármazékok előállítására is sikeresen alkalmaztuk az oxidatív gyűrűnyitást követő redukzív gyűrűzárás stratégiát, oxidatív gyűrűnyitással a C–C kötés hasítás közben, majd redukatív aminálással, gyűrűbővüléssel járó gyűrűzárás során piperidin-, illetve azepánvázás β -aminoésztereket állítottunk elő (6. ábra). Hasonló stratégiát követve a tasiromin, illetve az epitasiromin alkaloidokat állítottuk elő.

Az aliciklusos β -aminosavak funkcionalizálását a C=C kötésre történő, nitriloxidokkal végzett 1,3-dipoláris cikloaddícióval is elvégeztük, miközben izoxazolin-gyűrűvel kondenzált ciszpentacinszármazékok regio- és sztereoizomerjeit izoláltuk.

6. ábra. Funkcionalizált β -aminosavszármazékok7. ábra. Fluortartalmú β -aminosavszármazékok

Ezek heterogyűrűjének redukzív nyitásával szelektíven multifunkcionalizált, ciklusos β -aminosavszármazékok izomerjeit készítettük el.

A telítetlen, ciklusos β -aminosavak funkcionálisát sztereoselektív aziridinálást követő aziridin-gyűrűnyitással is végrehajtottuk, amelynek folyamán ortogonálisan védett di-, illetve triaminocikloalkán-karboxilátok izomerjeit szintetizáltuk.

Ruténiumtartalmú katalizátorok alkalmazásával, gyűrűnyitó metatézissel, diszubsztituált ciszpentacinszármazékok sztereokontrollált szintézisét valósítottuk meg a norbornénvázas, illetve oxanorbornénvázas β -aminosavakból kiindulva. Kereszmetatézis reakcióval a divinil-szubsztituált ciszpentacinszármazékok funkcionálisát végeztük el.

A fluortartalmú szerves molekulák egyre

növekvő biológiai jelentőségét figyelembe véve célszerűnek tűnt fluozott β -aminosavak szintézisét is elvégezni (7. ábra).

A különféle funkcionális technika alkalmazásával fluortartalmú alicikus β -aminosavszármazékok szelektív előállítását is végrehajtottuk. A fenti technikákon alapuló szelektív eljárásokat felhasználva telítetlen és telített öt-, illetve hatta-gú β -aminosavszármazékok sztereo- és regioizomerjeit szintetizáltuk, valamint difluozott ciklopentán-, illetve ciklohexánvázas β -aminosavszármazékok sztereo- és regioizomerjeit készítettük el. Az aziridingyűrűvel kondenzált ciklusos β -aminosavszármazékok aziridingyűrűjének fluoriddal (XtalFluor) történő nyitásával új, hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki a fluoridokat ezek cikloalkánvázára történő bevitelére. A fluozott aziridin-gyűrűnyitást sikeresen kiterjesztettük különböző aziridinvázas vegyületek átalakítására is.

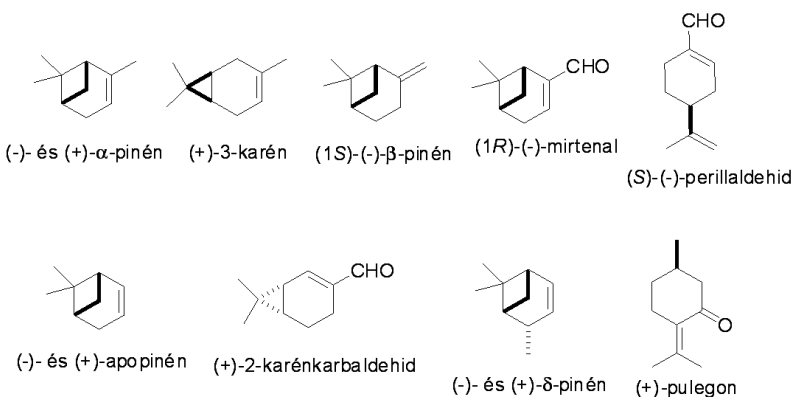
A királis információkban gazdag, multifunkcionalizált bioaktív vegyületek szintézisére egyre növekvő igény van, ezért kutatási eredményeink nemcsak tudományos, hanem gyakorlati szempontból is jelentősek lehetnek. Munkánk során nagyszámú, változatosan szubsztituált, nagyfokú kémiai diverzitással rendelkező származékot állítottunk elő. A kidolgozott szintetikus technikák a szerves kémikusok számára is hasznosítható, olyan általánosan használható módszerek is lehetnek, amelyek széleskörűen alkalmazhatóvá válhatnak más típusú származékok szintéziséhez is [24–29].

Terpénkémiai kutatások

Terpénkémia kutatásaink során munkánk fő célja, hogy kereskedelmi forgalomban is könnyen hozzáférhető, királis monoterpén-származékok (8. ábra) átalakításával széles körben használható β -aminosav-, illetve 3-amino-1,2-diol-alapú, enantiomertiszta építőelemekből álló vegyületkönyvtárat hozzunk létre. Ugyancsak érdeklődési területünkbe tartozik a kapott bi- és trifunkciós vegyületek gyűrűzárásai készségének vizsgálata a monoterpénvázas, illetve annak szubsztituensei függvényében. Célunk továbbá enantioszelektív katalízis és farmakológiai szempontból is ígéretes 1,3-heterociklusok előállítása [30,31].

α -Pinénből, 3-karénből, apopinénből és d-pinénből kiindulva, klórszulfonil-izocianát regio- és sztereospecifikus cikloaddíciójával sztereoelegyes azetidionokat állítottunk elő (9. ábra, „A” út). A β -laktámgyűrűk nyitása során lényeges különbsé-

8. ábra. Monoterpén-források



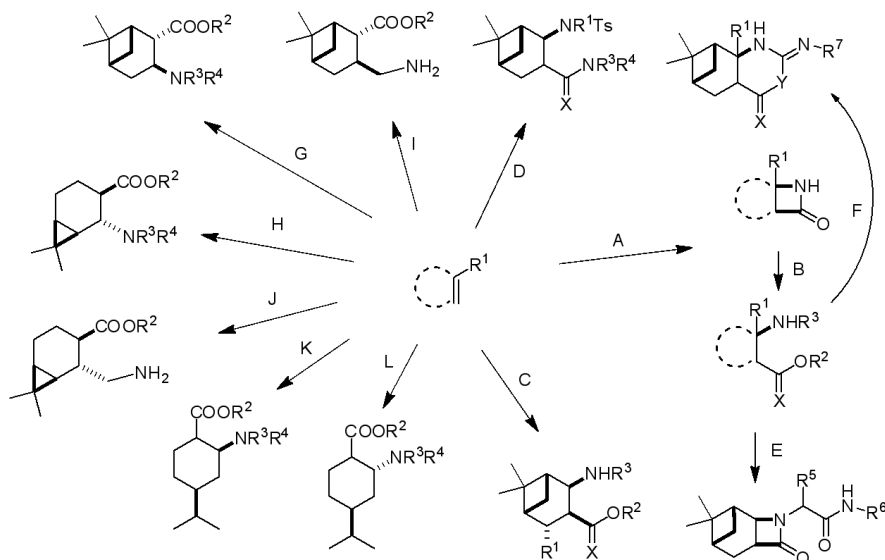


get állapítottunk meg az egyes monoterpénszarmazékok között. Az anellációban metil-szubsztituált triciklusok savérzékenysége miatt a laktámgyűrű csak enyhe körülmények között, aktiválás után volt nyitható, míg a δ -pinén- és apopinánszarmazékok savas körülmények között is jó eredménnyel adták a β -aminosavszarmazékokat (9. ábra, „B–D” utak), melyekből további értékes, változatosan szubsztituált építőelemeket, F-moc- és Boc-védett aminosavakat, β -aminosavamidokat, 1,3-aminoalkoholokat és 1,3-diaminokat állítottunk elő [31,32].

Az apopinánvázas β -aminosavakból kiindulva UGI négycentrumú, háromkomponensű (UGI-4C-3C) reakcióban *N*-szubsztituált triciklusos b-laktám-vegyülettárat építettünk ki (9. ábra, „E” út). A reakció során négy aldehid, illetve két izonitril alkalmazásával tanulmányoztuk a szubsztituensek és az oldószer hatását a reakció hozamára és diasztereoselektivitására. Minden esetben nagyfokú diasztereoselektivitást tapasztaltunk. Megállapítottuk, hogy bizonyos megkötésekkel a reakció környezetbarát vizes közegben vagy akár oldószermentes körülmények között is végrehajthatóak [31].

Pinán- és karánvázas aminosavészterek izotiocianátos adduktumainak gyűrűzárásával monoterpénekkal kondenzált nukleozidanalógokhoz jutottunk (9. ábra, „F” út). Az 1,3-aminoalkoholokból aril-izotiocianátokkal készített tiokarbamidadduktok gyűrűzárásával 2-fenilimino-1,3-oxazinokhoz jutottunk. A tiokarbamidadduktokból kiindulva 2-arilimino-1,3-tiazinok újszerű szintézisét dolgoztuk ki. Az eljárással olyan monoterpénvázzal kondenzált 1,3-tiazinok szintézisét is megvalósítottuk, melyek előállítását az irodalmi módszerekkel nem vezetett eredményre. A módszert sikeresen terjesztettük ki egyéb cikloalkánvázas 1,3-tiazinok szintézisére is. A 2-arilimino-1,3-tiazinok és 1,3-oxazinok farmakológiai vizsgálata során figyelemre méltó citosztatikus aktivitást találtunk több humán daganatos sejtvonalon is [33].

(1*R*)-(-)-Mirtenalból és (S)-perillaldehydből előállított α,β -telítetlen *tert*-butilészterekre szekunder lítium-amidokkal végrehajtott sztereospecifikus Michael-addíció során pinánvázas és karánvázas β -aminosavszarmazékokat kaptunk (9. ábra, „G–H” út). Már akirális lítium-dibenzilamidokkal is kiváló sztereoselektivitást tapasztaltunk. A kapott aminosavészterekből 2 lépésben monoterpénvázas *transz*- β -aminosavakhoz jutottunk. Az α,β -telítetlen metilészterek nitrometános konjugált ad-



9. ábra. Monoterpénvázas β - és γ -aminosavszarmazékok sztereoselektív előállítása

dícióján keresztül, három lépésben monoterpénvázas γ -aminosavakat állítottunk elő (9. ábra, „I–J” út). A Michael-addíciót *tert*-butil-perillátra elvégezve mind a négy lehetséges β -aminosav epimeret előállítottuk (9. ábra, „K–L” út).

α -Pinénből, valamint (+)-3-karénből kiindulva királis epoxialkoholokat, majd ezek átalakításokkal pinán- és karánvázas 3-amino-1,2-diolokból álló vegyülettárat hoztunk létre (10. ábra, „A–B” út) [34]. A két vegyületcsalád gyűrűzárásai során alapvető különbséget találtunk: a pinánvázas vegyületek gyűrűzárása spiro-oxazolidineket (10. ábra, „C–E” út), míg a karánvázas aminodiolok gyűrűzárása karánál kondenzált 1,3-oxazinokat (10. ábra, „F–G” út) eredményezett.

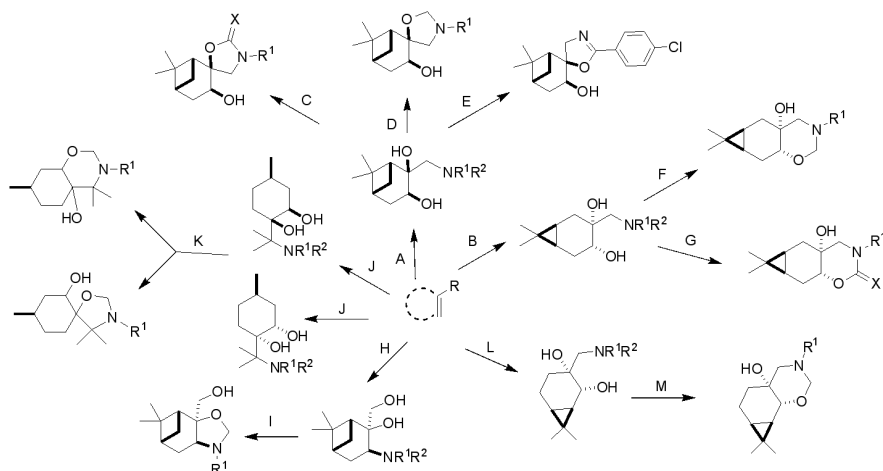
(-)-Mirtenolból kiindulva, allilamidokon keresztül, diasztereoselektív úton pi-

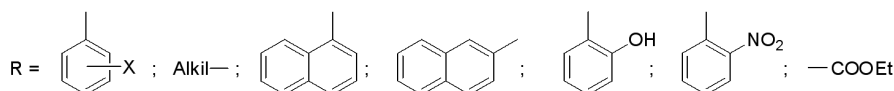
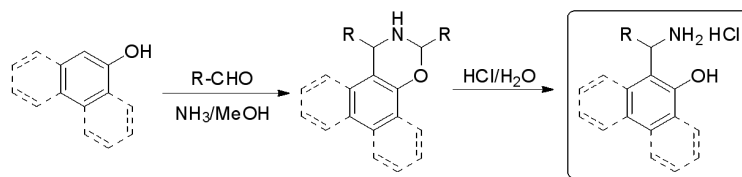
nánvázas primer aminodiolt, majd ennek további átalakításaival 3-amino-1,2-diolokból álló vegyülettárat állítottunk elő (10. ábra, „H” út). E vegyületek regioselektív gyűrűzárásával, pinánvázzal kondenzált oxazolidinekhez jutottunk (10. ábra, „I” út).

(+)-Pulegolt Overman-átrendeződéskorán allil-triklór-acetamid-szarmazékká alakítottunk, melyet OsO_4/NMO rendszerrel dihidroxilálva két diasztereomer aminodiol-szarmazék 1:1 arányú keletkezését tapasztaltuk (10. ábra, „J” út). Az aminodiolok gyűrűzárásai reakciója során mind 1,3-oxazin, mind oxazolidin gyűrű keletkezését (10. ábra, „K” út), továbbá a két gyűrűzárás szarmazék gyűrű-gyűrű tautomeriáját figyelembe vettük és DFT-számításokkal értelmeztük.

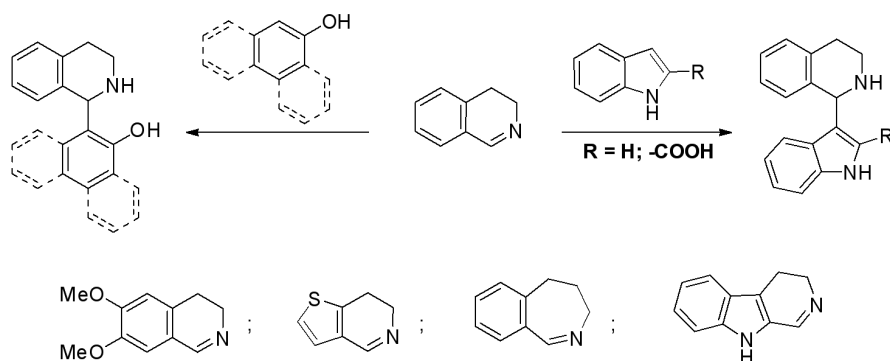
(S)-Perillaldehydből előállított 2-karén-3-karbaldehydből kiindulva, redukcióval ami-

10. ábra. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok és szarmazékaik sztereoselektív előállítása





11. ábra. Aminonaftol-származékok szintézise



12. ábra. Elektrodús aromás vegyületek reakciója gyűrűs iminekkel

nálást követő sztereoselektív dihidroxilálással a korábban bemutatott karánvázis aminodiolok regioizomerjeihez jutottunk (10. ábra, „L” út). Az aminodiolok gyűrűzárásának regioselektivitását vizsgálva megállapítottuk, hogy minden esetben a karánvázisal kondenzált 1,3-oxazinok keletkeztek (10. ábra, „M” út).

Az α -pinénből előállított aminodiolokból, illetve epoxi-alkoholokból kiindulva pirimidin, illetve purin bázist tartalmazó monoterpénvázis nukleozidanalógokat állítottunk elő, melyek között $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélő (NCX), gátló tulajdonsággal rendelkező vegyületeket azonosítottunk.

A monoterpénvázis két- és háromfogú ligandumokat dietil-cink aldehidekre történő aszimmetrikus addíciós reakciójában katalizátorként alkalmazva vizsgáltuk. Számos esetben jó, néhány esetben pedig kiváló (*ee*: 97%) szelektivitást tapasztaltunk. Egyes katalizátoroknál nitrogén-subsztituens-függő enantioselektivitást figyeltünk meg [32], míg más katalizátoroknál az aminodiol és gyűrűs analógja esetében a szelektivitás megfordulását tapasztaltuk [35].

Heterociklusok szintézise a módosított Mannich-reakcióval

A többkomponensű kémiai reakciókat széleskörűen alkalmazzák elsősorban potenciális farmakológiai aktivitású vegyületek

szintézisére. A Mannich-kondenzáció egyike a leggyakrabban alkalmazott többkomponensű reakcióknak. Jelentőségét egyrészt az adja, hogy segítségével enyhe körülmények között szén–szén kötés létesíthető, másrészt pedig az, hogy a reakcióban szereplő komponensek tág határok között változtathatók. A módosított Mannich-reakció (*mMR*) során a 2-naftol mint elektrodús aromás vegyület reagál egy az aminból és aldehidből képződött Schiff-bázissal. Ezt a reakciót 2-naftolból, benzaldehidből és ammóniából kiindulva először Mario Betti olasz kémikus alkalmazta, ezért az eljárás Betti-procedúra, az előállított aminonaftol pedig Betti-bázis néven vált ismertté az irodalomban [36].

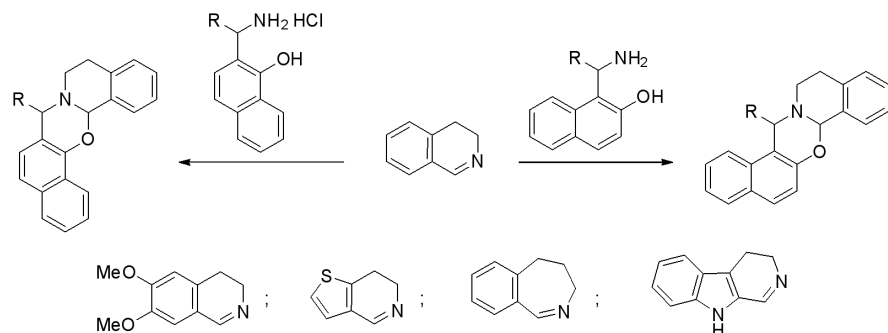
A *mMR*-ban kiindulási vegyületként különbözően subsztituált benzaldehideket alkalmazva 1-aminoalkil-2-naftolokat, illetve 2-aminoalkil-1-naftolokat állítottunk elő, naftoxazin köztiterméken keresztül, attól függően, hogy kiindulási elektrodús aromás vegyületként 1- vagy 2-naftolt alkalmaztunk. Az alifás aldehidek, valamint naftaldehidek esetében a legjobb termelést akkor értük el, ha a naftoxazin köztitermékeket mikrohullámú körülmények között nyertük, és izolálás nélkül alakítottuk a megfelelő aminonaftol-származékokká [37]. A reakció hozamát tovább tudtuk növelni szilárd ammóniaforrások (pl. ammónium-hidrogénkarbonát vagy ammónium-karbamát) alkalmazásával [38]. A benz-

aldehid 2-es helyzetében funkciós csoportot tartalmazó aromás aldehidek alkalmazása lehetőséget nyújtott funkcionális aminonaftolok előállítására, melyek kiváló kiindulási vegyületek voltak új naftoxazinobenzoxazin-, illetve naftoxazinokinazolin-származékok szintéziséhez. Etil-glioxilát alkalmazása kiindulási vegyületként új hidroxinaftil-subsztituált glicinalógok szintéziséhez vezetett, ám ebben az esetben az amincsoport bevitelét a molekulába csak védett ammónián (benzilkarbamát, vagy *tert*-butilkarbamát) keresztül tudtuk megvalósítani (11. ábra) [39].

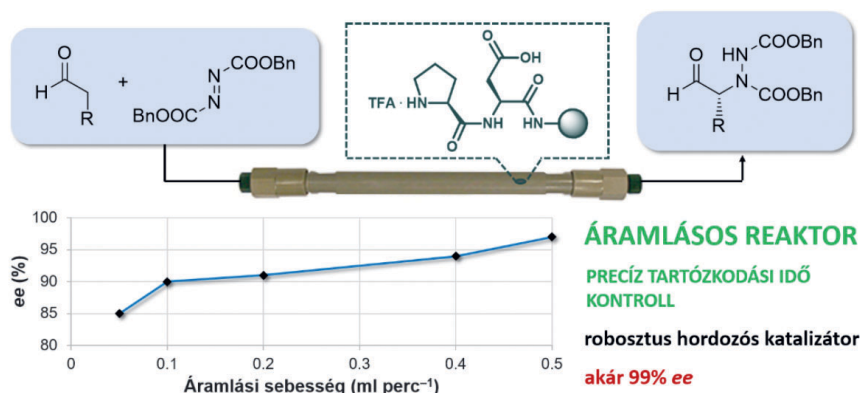
A *mMR*-ban az *in situ* aminból és aldehidből képződő Schiff-bázis helyett egy stabilabb gyűrűs imint (pl. 3,4-dihidroizokinolint) alkalmazva 1-hidroxinaftil subsztituált izokinolinszármazékokat izoláltunk jó termeléssel attól függően, hogy 1-, vagy 2-naftolból indultunk ki. A reakciót kiterjesztettük további változatos szerkezetű gyűrűs iminekre, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinra, 6,7-dihidro-tienopiridinre, 4,5-dihidrobenzazepinre, valamint 3,4-dihidro- β -karbolinra.

A reakció további kiterjesztését az elektrodús aromás vegyületek sorának bővítése jelentette. Ennek következtében enyhe, katalizátormentes körülmények között új, 3-izokinolil-, 3-tienopiridil-, 3-benzazepinil-, illetve 3- β -karbolinil-indolokat állítottunk elő. A reakciók vizsgálata során arra is rámutattunk, hogy az indol mellett az indol-2-karbonsav is kiválóan aminoalkilezhető gyűrűs iminekkel, melynek eredményeképpen új γ -aminosavakat izoláltunk jó termeléssel. Minden reakció esetében a mikrohullámú besugárzás alkalmazása gyorsította a reakciót és növelte a kitermelést (12. ábra) [40].

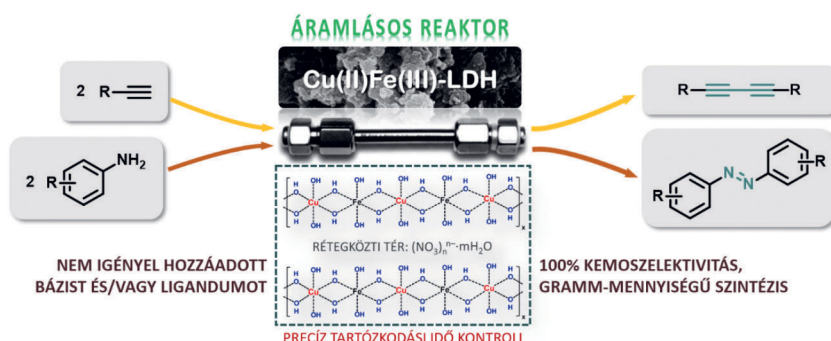
Az aminonaftolokat gyűrűs iminekkel (pl. 3,4-dihidroizokinolinnal) reagáltatva egy nem várt transzformáció során új naft-[1,3]oxazino[2,3-*b*]izokinolinok képződtek (13. ábra). A reakció mechanizmusának feltérképezése során rámutattunk, hogy első lépésként ammóniakilépés történik, és az így képződött *orto*-kinonmetid köztitermék reagál cikloaddíció során a reakcióelegyen lévő gyűrűs iminrel. Az eljárás kiterjeszhetőségét vizsgáltuk további gyűrűs iminekből kiindulva. A szintéziseket mikrohullámú hőközléssel végeztük, rendszerint oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, melynek eredményeképpen a megfelelő naft-[1,3]oxazinotienopiridineket, naft[1,3]-oxazinobenzazepineket, valamint naft[1,3]-oxazino- β -karbolinokat állítottunk elő. A reakció során két új aszimmetriacentrum épül ki, a hidrogének relatív térállását min-



13. ábra. Aminonaftolok reakciója gyűrűs iminekkel



14. ábra. α -Hidrazino-aldehidek organokatalitikus szintézise áramlásos reaktorban



15. ábra. Terminális alkinek, illetve anilinszármazékok réz katalizált homokapcsolási reakciói áramlásos reaktorban

den esetben 2D NMR segítségével igazoltuk. A nyerstelemek NMR-mérések rámutattak arra, hogy a reakció diasztereoselektivitását egyértelműen a kiindulási aminonaftolok szerkezete determinálja [41].

Szintézismódszer-fejlesztés: áramlásos kémia

A modern kémiai szintéziseknek egyre több kritériumnak kell megfelelniük, úgymint kemo-, regio- és sztereoselektivitás, költséghatékonyság és üzembiztonság, sőt manapság a környezettudatosság és a fenntarthatóság is a legfontosabb szempontok közé került. Az új elvárásoknak modern szintézistechnikai eljárásokkal lehet megfelelni, melyek egyik kulcsfontosságú kép-

viselője az áramlásos kémia, amely során a reakciókat a reagensek folyamatos áramoltatása közben valósítjuk meg szűk csatornában vagy töltetes oszlopokon keresztül. E kísérleti elrendezés számos előnnyel jár, azonban megvalósítása a kémiai infrastruktúra átalakítását igényli.

A Gyógyszerkémiai Intézetben évek óta foglalkozunk folyamatos áramú szintézismódszerek fejlesztésével [42]. Kidolgoztunk egy organokatalitikus áramlásos módszert aldehidek nitroolefinekre történő konjugált addíciójához, szilárd hordozós peptidkatalizátor alkalmazásával [43]. Olyan peptideket alkalmaztunk, amelyek *N*-terminálisan egy prolinegységet tartalmaznak, *C*-terminálisan pedig egy savas oldalláncú aminosavat. Szilárd fázisú peptid-

szintézise alkalmazásával a katalizátorok szintézise és immobilizációja praktikusabban egy lépésben valósult meg a hordozóról történő lehasítás nélkül. Ez a kísérleti elrendezés egyszerű, gyors és költséghatékony, ugyanis nem igényel körülményes peptidfeldolgozási és tisztítási lépéseket, ezáltal veszteség sem jelentkezik. Megmutattuk, hogy a katalizátor-szubsztrát kontaktidő (ún. tartózkodási idő) nemcsak a konverzióra és a kemoszelektivitásra van hatással, hanem – a katalizátor által kiváltott epimerizáció miatt – az aszimmetrikus reakció diasztereoselektivitására is. A peptidkatalizátor módosításával kiterjesztettük módszerünket aszimmetrikus aldolreakciókra is [44].

Aldehidek azodikarboxilát észterekkel történő organokatalitikus α -aminálása értékes szerves vegyületeket eredményez. A reakció korlátja azonban, hogy az azodikarboxilát komponens gyors katalizátordeaktiválódást okoz, ami erősen limitálja a rendelkezésre álló heterogén katalizátorrendszerek hatékony újrafelhasználhatóságát. Kifejlesztettünk egy olyan szilárd hordozós dipeptid-organokatalizátort, amely kellően tartós akár hosszú idejű folyamatos áramlású igénybevétel során is. A heterogén katalizátort áramlásos oszlopreaktorba töltve produktív és egyszerű szintézismódszerhez jutottunk (14. ábra) [45]. E kísérleti elrendezés előnye, hogy a katalizátorágyon töltött tartózkodási idő nagyon precízen szabályozható az áramlási sebességgel. Ez azért fontos, mert túl hosszú kontaktidő esetén a katalizátor racemizálhatja a konfigurációsan labilis α -hidrazino-aldehid terméket, túl rövid kontaktidő esetén viszont nem játszódik le a reakció. Hagyományosan, lombikban végrehajtva a reakciót, jó konverziók mellett csak 70% körüli enantiomerfelesleget tudunk elérni. Azonban áramlásos berendezésben a precíz tartózkodásiidő-kontrollnak köszönhetően 90–99%-os enantiomerfelesleg adódott magas konverziók mellett. Eredményeink kiemelik az áramlásos kémia és a precíz tartózkodásiidő-kontroll jelentőségét konfigurációsan labilis vegyületek organokatalitikus előállításánál.

Az 1,2,3-triazol-származékok potenciális célpontjai a gyógyszerkutatásnak, ugyanis az utóbbi években számos triazolozát tartalmazó vegyületet írtak le, amelyek antibakteriális, antivirális, antifungális és egyéb hatásokat mutatnak. Az 1,2,3-triazolgyűrű kialakításának legelterjedtebb módja a Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris azidalkin cikloaddíció, melynek áramlásos kémiai úton történő megvalósítása a foko-



zott üzembiztonság, az integrálhatóság és a léptéknövelhetőség terén nyújthat első-sorban előnyöket. Kidolgozunk egy egyszerű áramlások módszert 1,2,3-triazolok előállítására, amely oszlopreaktorban rézport alkalmaz katalitikus forrásként [46]. Az eljárás nem igényel költséges berendezéseket és speciális katalizátorokat, ugyanis a réz felületén a levegő oxigénjének hatására képződő Cu_2O katalizál. A kísérletek során megfigyeltük, hogy kellően magas nyomáson és hőmérsékleten rövid tartózkodási idő mellett is teljes konverzió érhető el. Azonban a szerves azidok robbanékony tulajdonságát figyelembe véve, savas és bázisos segédanyagok alkalmazásával már szobahőmérsékleten is magas konverziót értünk el. Az eljárást kiterjesztettük potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazol módosított aliciklusos β -aminosavszármazékok előállítására is [46].

Az aromás azoegyületek alkalmazásai széles körben elterjedtek a kémiai iparban, sőt manapság a gyógyszerkutatásban és biotechnológiában is. Szintézisük hagyományosan számos nehézséggel jár, úgymint szelektivitásbeli problémák, hosszú reakcióidők, drága reagensek és katalizátorok alkalmazása. Az áramlások berendezésekkel elérhető kémiai paramétertérbővítést kihasználva újfajta eljárást dolgoztunk ki azobenzolszármazékok kemoszelektív szintézisére [47]. Szubsztituált anilinek réz katalizált homokapcsolásait vizsgáltuk töltetes oszlopreaktorban, könnyen hozzáférhető katalitikus forrásként rézport alkalmazva piridin bázis jelenlétében. Anilinek oxidatív homokapcsolási reakcióit tipikusan magas forráspontú oldószerekben (pl. toluol és acetonitril), reflux körülményeken hajtják végre. Megmutattuk azonban, hogy a magas nyomáson túlfűtött diklórmétán sokkal hatékonyabb oldószere a reakciónak, ugyanis azonos körülmények mellett jóval magasabb konverziók adódtak, mint a legelterjedtebb magas forráspontú oldószerekben. A reakciókörülmények hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet és a tartózkodási idő precíz beállítása mellett melléktermékek képződése nélkül képződnek a kívánt azobenzolszármazékok. Módszerünkkel többszörösen szubsztituált anilinszármazékok reakcióit is sikeresen végrehajtottuk, sőt a reaktor-hőmérséklet emelése után halogén szubsztituált anilinnel is magas hozamokat értünk el.

A különböző homo- és keresztkapcsolási reakciók forradalmasították a szintetikus szerves kémiát, hiszen alkalmazásukkal egyszerű molekulákból komplex vegyü-

tek állíthatók elő. A legtöbb átmenetifém katalizált kapcsolási reakció azonban hozzáadott bázis és/vagy ligandum jelenlétében játszódik le hatékonyan, ami nemcsak a költségvonzatra, hanem a környezeti terhelésre is negatív hatással van. Előállítunk egy réteges szerkezetű heterogén bifunkciós rézkatalizátort, amely rétegei Cu(II) - és Fe(III) -ionokból, illetve az azokat körülölelő hidroxidionokból állnak [48]. A katalizátor egyszerre tartalmazza a katalitikusan aktív fémét és funkcionál szilárd bázisként, ezáltal bifunkciós. Alkalmazási lehetőségeit sikeresen demonstráltunk terminális alkinnek, illetve anilinszármazékok réz katalizált oxidatív homokapcsolási reakciói során áramlások oszlopreaktorban (15. ábra). A vizsgált reakciók esetén a bázis, illetve a ligandum szerepe kulcsfontosságú, az alkindimerizáció során például a rézzel koordinálódott alkin deprotonálódása sebességmeghatározó lépés. A fémkatalizátor bázisos tulajdonságának köszönhetően kiváló konverzióértékeket sikerült elérnünk hozzáadott bázis és/vagy ligandum jelenléte nélkül mind a két reakció esetében. A reaktor-hőmérséklet és a tartózkodási idő precíz beállításával 100%-os kemoszelektivitással nyertünk értékes 1,3-diineket és aromás azoegyületeket. A katalizátor robusztusnak tekinthető, ugyanis aktivitása több mint 10 órán keresztül állandónak bizonyult, és a folyamatos használat során jelentős szerkezeti változás sem jelentkezett.



IRODALOM

- [1] Fülöp, E.; Chem. Rev. (2001) 101, 2181.
- [2] Fülöp, E.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Chem. Soc. Rev. (2006) 35, 323.
- [3] Martinek, T. A.; Fülöp, E.; Chem. Soc. Rev. (2012) 41, 687.
- [4] Vécsei, L.; Szalárdy, L.; Fülöp, E.; Toldi, J.; Nature Rev. Drug Disc. (2013) 12, 64.
- [5] Kiss, L.; Fülöp, E.; Chem. Rev. (2014) 114, 1116.
- [6] Fülöp, E.; Lázár, L.; Pihlavisto, M.; Palkó, M.; Juhakoski, A.; Marjamaeki, A.; Smith, D. J.; Hydrazino alcohol derivatives useful as inhibitors of copper-containing amine oxidases. PCT Int. Appl. (2005) CODEN: PIXXD2 WO 2005080319 A1 20050901 AN 2005:962198 CAPLUS
- [7] Smith, D. J.; Fülöp, E.; Pihlavisto, M.; Lázár, L.; Alaranta, S.; Vainio, P.; Szakonyi, Z.; Carbocyclic hydrazino inhibitors of copper-containing amine oxidases Int. Pat. Appl., Publ. No.: WO 03/006003 A1, Publ. Date: 23 January 2003.
- [8] Fülöp, E.; Szakonyi, Z.; Pallai, P. V.; 1,3-Heterocycles condensed with monoterpane skeleton, their use and pharmaceutical composition comprising such compounds PCT Int. Appl. (2010) WO 2010070365 A1 20100624.
- [9] Vécsei, L.; Knyihar, E.; Párdutz, Á.; Tajti, J.; Varga, H.; Vámos, E.; Toldi, J.; Fülöp, E.; Szatmári, I.; Boros, M.; Kaszaki, J.; Kynurenin acid analogues, pharmaceutical compositions containing same and use of said compounds for the treatment of headache. PCT Int. Appl. (2010) WO 2010128345 A1 20101111.
- [10] Pihlavisto, M.; Smith, D.; Juhakoski, A.; Fülöp, E.; Lázár, L.; Szatmári, I.; Miklós, E.; Szakonyi, Z.; Kiss, L.; Palkó, M.; New pyridazinone and pyridone compounds, PCT Int. Appl. (2012) WO 2012120195 A1 20120913.

- [11] Fülöp, E.; Vigh, L.; Török, Z.; Penke, B.; Horváth, I.; Balogh, G.; Bernáth, S.; Hunya, Á.; 1,4-Dihydropyridine derivatives with hsp modulating activity. WO2013076516 A1 20130530.
- [12] Fülöp, E.; Mándity, I.; Deuterated morphine derivatives. PCT Int. Appl. (2014) WO2014170704 A1 20141023.
- [13] Forró, E.; Fülöp, E.; Enzymatic resolution process for the preparation of cyclic β -amino acid and ester enantiomers. PCT Int. Appl. (2007) 32pp. CODEN: PIXXD2 WO2007091110 A1 20070816 CAN 147:256370 AN 2007:906125 CAPLUS.
- [14] Forró, E.; Fülöp, E.; Production of cyclic γ -amino acids using enzymatic kinetic resolution of corresponding racemic lactams. PCT Int. Appl. (2009) WO 2009007759 A1 20090115
- [15] Fülöp, E.; Mándity, I.; Olasz, B.; Continuous flow peptide synthesis. PCT Int. Appl. (2015), WO 2015128687 A1 20150903
- [16] Chang, F.R.; Wu, Y.C.; Hsieh, T.J.; Hsieh, C.T.; Fülöp, E.; Ötvös, S.; Composition for treating metabolic syndrome and preparation method thereof. PCT Int. Appl. (2016) WO2016116059 A1 20160728
- [17] Forró, E.; Fülöp, E.; Curr. Med. Chem. (2012) 19, 6178.
- [18] Forró, E.; Fülöp, E.; Eur. J. Org. Chem. (2010) 3074.
- [19] Forró, E.; Galla, Z.; Fülöp, E.; Eur. J. Org. Chem. (2016) 2647.
- [20] Forró, E.; Schönstein, L.; Fülöp, E.; Tetrahedron: Asymmetry (2011) 22, 1255.
- [21] Megyesi, R.; Forró, E.; Fülöp, E.; ChemOpen (2016) 5, 254.
- [22] Megyesi, R.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Forró, E.; Fülöp, E.; Eur. J. Org. Chem. (2017) sajtó alatt.
- [23] Forró, E.; J. Chromatogr. A. (2009) 1216, 1025.
- [24] Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, E.; Org. Lett. (2015) 17, 1074.
- [25] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, E.; Beilstein J. Org. Chem. (2015) 11, 596.
- [26] Kardos, M.; Kiss, L.; Fülöp, E.; Asian. J. Org. Chem. (2015) 11, 596.
- [27] Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, E.; Chem. Asian J. (2016) 11, 3376.
- [28] Ábrahám, R. A.; Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, E.; Synthesis (2017) 49, 1206.
- [29] Kiss, L.; Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; Tetrahedron (2016) 72, 781.
- [30] El Alami, M. S. I.; El Amrani, M. A.; Agbossou-Niedercorn, E.; Suisse, I.; Mortreux, A.; Chem. Eur. J. (2015) 21, 1398.
- [31] Szakonyi, Z.; Fülöp, E.; Amino Acids, (2011) 41, 597.
- [32] Szakonyi, Z.; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, E.; Tetrahedron Asymmetry (2006) 17, 199.
- [33] Szakonyi, Z.; Zupkó, I.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; Molecules (2014) 19, 15918.
- [34] Szakonyi, Z.; Hetényi, A.; Fülöp, E.; Tetrahedron (2008) 64, 1034.
- [35] Szakonyi, Z.; Csör, Á.; Csámpai, A.; Fülöp, E.; Chem. Eur. J. (2016) 22, 7163.
- [36] Szatmári, I.; Fülöp, E.; Tetrahedron (2013) 69, 1255.
- [37] Tóth, D.; Szatmári, I.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, E.; J. Mol. Struct. (2009) 929, 58.
- [38] Szatmári, I.; Fülöp, E.; Synthesis (2009) 775.
- [39] Csütörtöki, R.; Szatmári, I.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Fülöp, E.; Synlett (2011) 1940.
- [40] Szatmári, I.; Sas, J.; Fülöp, E.; Tetrahedron Lett. (2013) 54, 5069.
- [41] Barta, P.; Szatmári, I.; Fülöp, E.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Tetrahedron (2016) 72, 2402.
- [42] Mándity, I. M.; Ötvös, S. B.; Szőlősi, G.; Fülöp, E.; Chem. Rec. (2016) 16, 1018.
- [43] Ötvös, S. B.; Mándity, I. M.; Fülöp, E.; ChemSusChem (2012) 5, 266.
- [44] Ötvös, S. B.; Mándity, I. M.; Fülöp, E.; J. Catal. (2012) 295, 179.
- [45] Ötvös, S. B.; Szloszár, A.; Mándity, I. M.; Fülöp, E.; Adv. Synth. Catal. (2015) 357, 3671.
- [46] Ötvös, S. B.; Fülöp, E.; Catal. Sci. Technol. (2015) 5, 4926.
- [47] Georgiádes, Á.; Ötvös, S. B.; Fülöp, E.; ACS Sustainable Chem. Eng. (2015) 3, 3388.
- [48] Ötvös, S. B.; Georgiádes, Á.; Mészáros, R.; Kis, K.; Pálkó, I.; Fülöp, E.; J. Catal. (2017) 348, 90.